

**HEMODİYALİZ UYGULANAN VE UYGULANMAYAN KRONİK  
BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA SERUM ÇİNKO VE  
BAKIR SEVİYELERİ\***

**Dr. Enver HASANOĞLU\*\***

**Dr. Ahmet ÖZEL\*\*\***

**Dr. Alev HASANOĞLU\*\***

**Ö Z E T :**

Hemodiyaliz uygulanan 26 üremik hastada hemodiyalizden önce ve sonra serum çinko ve bakır seviyeleri tayin edildi, elde edilen değerler, diyaliz uygulanmayan 10 üremik hastadaki ve 23 normal şahıstaki değerlerle karşılaştırıldı.

Diyaliz uygulanmayan üremik hastalarda serum çinko ve bakır seviyeleri, kontrollere göre önemli derecede düşük bulundu. Diyaliz uygulanan üremik hastalarda serum çinko ve bakır seviyeleri, diyaliz uygulanmayan üremik hastalara göre daha yüksekti ve normale yaklaşmıştı. Hemodiyaliz sonunda, serum çinko ve bakır seviyeleri, başlangıç seviyelerine göre daha yüksek bulundu.

**S U M M A R Y :**

Serum copper and zinc levels were determined in 26 dialyzed uremic patients before and after a single dialysis and compared to values obtained in 10 nondialyzed uremic patients and in 23 normal subjects.

Serum copper and zinc levels were significantly lower in nondialyzed uremics than normal subjects. In dialyzed uremic patients serum copper and zinc levels were normal. At the end of a single hemodialysis serum copper and zinc levels were higher compared to the beginning.

(\*) Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Ünitesinde yapılmıştır.

(\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Öğ. Üyesi.

(\*\*\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Araş. Gör.

Son yıllarda kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde hemodiyaliz uygulaması ve bu işlemin uzun süre devam edilmesine bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gözlenmektedir.

Diyaliz dizequlibrium sendromu, hiponatremi, hipokalemi, hipovolemik şok gibi biyokimyasal; kanama, hemoliz, serum hepatiti, hemosiderozis gibi hematolojik; kemik hastalığı, hiperkalsemi, metastatik kalsifikasyonlar gibi metabolik, metal zehirlenmesi gibi toksik komplikasyonlar bildirilmiştir (1, 7, 9, 10, 11). Bu bozuklukların sebepleri ve mekanizmaları çok çeşitlidir ve henüz yeterince anlaşılmamıştır.

Patolojik durumların serum çinko ve bakır seviyeleri üzerine etkileri ve bu seviyelerin teşhisindeki muhtemel önemlerini araştıran çalışmalar yapılmıştır (19). Diyaliz sırasında, eser element metabolizmasındaki bozukluğu da içeren nütrisyonel problemler gözlenmiştir (6). Her ikisi de kolayca diyaliz olabilen çinko ve bakırın kan seviyeleri farklı araştırmacılar tarafından artmış veya azalmış olarak bildirilmiştir (3, 7, 9, 11, 17).

Bu çalışmada uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hasta grubunda serum çinko ve bakır konsantrasyonları çalışılarak normal kişilerdeki ve diyaliz uygulanmayan kronik böbrek yetersizliği olanlardaki değerlerle karşılaştırıldı.

#### **MATERYAL ve METOD :**

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi Hemodiyaliz ünitesinde hemodiyaliz uygulanan, yaşları 9 - 58 yıl arasında değişen 14 kadın ve 12 erkek hasta ile aynı yaş grubunda diyaliz uygulanmayan 10 üremik hasta ve 23 sağlıklı kontrol alındı.

Çalışmada kullanılan enjektör, pipet, cam baget ve balonlar deiyonize edildi. Kan numunelerinden 3500 rpm'de (Hettich Model Universal 11) santrifüj aletinde serum ayrılıp çalışma gününe kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

Serum çinko seviyeleri Davies ve arkadaşlarının modifiye yöntemi ile çalışıldı (22). Elde edilen numuneler ve standartlar köre

karşı «Model 403 Perkin Elmer» Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde okundu.

Derişik çinko standardı (200 mg/ml çinko) 88 mg  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  deiyonize su ile cam balonda 100 ml.'ye tamamlanarak elde edildi.

Çalışılan serum çinko standartları % 25, 50, 100, 150 ve 200 mg çinko olacak şekilde, derişik çinko standardından sırasıyla 0, 125, 0.25, 0.5, 0.75 ve 1 ml alınarak, cam balonlarda deiyonize su ile 100 ml.'ye tamamlandıktan sonra 1 : 1 oranında % 25 lik Triklorasetik asit çözeltisi ile karıştırılarak elde edildi. Kör solusyonu 1 : 1 oranında deiyonize su ve % 25 lik Triklorasetik asit içeriyordu.

Serum numunelerinden 1 ml. alınıp, üzerine 1 ml % 25'lik triklorasetik ait ilave edilerek deproteinize edildi. Karıştırıldıktan sonra 4000 rpm'de santrifüj edilip süzüntü demineralize tüplere alınarak ağızları parafilmle kapatıldı.

Alete çinko katot lambası takılarak 10 dk beklendikten sonra standart ve numunelerin absorbanları 214.5 nm dalga boyunda köre karşı okundu. Elde edilen standart solusyonların absorbanları ve bilinen konsantrasyonlarına göre «serum çinko standart eğrisi» çizildi (şekil 1). Numunelerin okunan absorban değerleri grafikte değerlendirilerek serum çinko seviyeleri hesaplandı. Bu metod ile normal serum çinko değerleri % 55 - 120 mg arasındadır (22).

Serum bakır seviyeleri Piper ve Higgins'in modifiye yöntemi ile çalışıldı (23). Elde edilen numuneler ve standartlar köre karşı «Model 403 Perkin Elmer» Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde okundu.

Derişik bakır standardı (1 mg/ml bakır) 393.2 mg  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  deiyonize su ile cam balonda 100 ml.'ye tamamlanarak elde edildi.

Derişik bakır standardınının 10 ml. si cam balonda deiyonize su ile 100 ml. ye tamamlanarak dilue bakır standardı elde edildi.

Çalışılan serum bakır standartları % 25, 50, 100 ve 200 µg bakır olacak şekilde, dilue bakır standardından sırasıyla 0.25, 0.5, 1 ve 2 ml alınarak, cam balonlarda deiyonize su ile 100 ml.'ye tamamlandıktan sonra 1 : 1 oranında % 25'lik Triklorasetik asit çözeltisi ile karıştırılarak elde edildi. Kör solusyonu 1 : 1 oranında deiyonize su ve % 25'lik triklorasetik asit içeriyordu.

Alete bakır katot lambası takılarak 10 dk beklendikten sonra standart ve numunelerin absorbanları 324.7 m. dalga boyunda köre karşı üçer kez okundu. Elde edilen standart solusyonların absorbanları ve bilinen bakır konsantrasyonlarına göre «serum bakır standart eğrisi» çizildi (şekil 2). Numunelerin okunan absorban değerleri grafikte değerlendirilerek serum bakır seviyeleri hesaplandı. Bu metod ile normal serum bakır seviyeleri erkeklerde 70 - 140 ug/dl., kadınlarda 85 - 155 ug/dl. arasındadır (23).

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde, ortalamalar arası farkın önemi « t testi » ile yapıldı (20). Serum çinko ve bakır seviyelerinin yaş, uygulanan diyaliz sayısı, total protein ve albumin seviyeleri ile ilişkileri korelasyon katsayıları bulunarak arandı (21).

### SONUÇLAR :

Normal kişiler - Sağlıklı kontrol grubunda, ortalama çinko konsantrasyonu erkeklerde  $101 \pm 4.68$  µg/dl, kadınlarda  $106.5 \pm 7.26$  µg/dl ve ortalama bakır konsantrasyonu erkeklerde  $104.09 \pm 7.29$  µg/dl, kadınlarda  $91.92 \pm 3.85$  µg/dl olarak bulundu. Hem çinko, hem de bakır yönünden erkekler ve kadınlar arasında önemli farklılık yoktu. ( $P > 0.05$ )

Hemodiyaliz uygulanmayan Kronik Böbrek Yetmezliği olanlar - Ortalama serum çinko konsantrasyonu erkeklerde  $82.4 \pm 14.35$  µg/dl., kadınlarda  $80 \pm 4.06$  µg/dl. idi. Ortalama serum bakır konsantrasyonu erkeklerde  $64 \pm 3.99$  µg/dl., kadınlarda  $81.4 \pm 10.81$  µg/dl. idi. Hemodiyaliz uygulanmayan hastaların serum çinko ve bakır seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük idi ( $P < 0.05$ ).

Hemodiyaliz Uygulanan Hastalar - Hemodiyalizden önceki ve sonraki ortalama serum çinko konsantrasyonu sırasıyla erkeklerde  $91.83 \pm 6.49$  ve  $123.58 \pm 9.36$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , kadınlarda  $104.21 \pm 7.89$  ve  $129.07 \pm 8.18$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  idi. Bakır için aynı değerler erkeklerde  $86.5 \pm 6.01$  ve  $95.42 \pm 7.36$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , kadınlarda ise  $117.79 \pm 7.11$  ve  $128.21 \pm 5.75$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak saptandı.

Hemodiyalize girenlerde, çinko, normal şahıslara göre düşük olmasına rağmen aradaki farklılık önemsiz bulunmuştur. ( $P > 0.05$ ) Hemodiyalize girenlerde, çinko, hemodiyalize girmeyenlere göre daha yüksek olmasına rağmen, aradaki farklılık önemsiz bulunmuştur ( $P > 0.05$ )

Hemodiyalize giren erkekler ile normal kimseler arasındaki bakır farklılığı önemsiz bulunmuştur, kadınlarda ise bakır konsantrasyonu hemodiyaliz grubunda önemli derecede yüksek bulunmuştur. ( $P > 0.05$ )

Hemodiyaliz uygulananlarda bakır, hemodiyaliz uygulanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. ( $P < 0.05$ )

Bir hemodiyaliz seansı sonunda çinko ve bakır konsantrasyonunda önemli derecede artış olmaktadır. ( $P < 0.05$ )

Yaş, diyaliz sayısı, total protein ve albumin seviyeleri ile serum çinko ve bakır konsantrasyonları arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur. ( $r = 0.3$ )

### TARTIŞMA :

Bulgularımız, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların serum çinko ve bakır seviyelerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede azalmış olduğunu göstermektedir. Kronik böbrek hastalığı olanlarda çinko eksikliği durumunun muhtemel sebepleri proteinüri ve tubuler reabsorbsiyon yetmezliği olmasıdır. Proteinüri varlığında, glomeruller boyunca protein - çinko komplekslerinin kaybedilmesi sonucunda çinko eksikliği oluşmaktadır. Tubuler reabsorbsiyon yetmezliği durumunda da yine idrarla çinko kaybı olmaktadır (15). Proteinürisi olanlarda idrarla çinko atılmasının

7 kat arttığı bildirilmiştir (12). Bu iki mekanizma dışında, böbrek yetmezliği olan hastalarda çinko eksikliği oluşu, iyi tanımlanmamış faktörlerin karışımının bir sonucu olabilir. Çinkonun barsaktan emilmesinde 1,25 dihidroksikolekalsiferol bir rol oynuyorsa, hasta böbrek tarafından bu maddenin yapımının bozulması durumunda, çinko malabsorbsiyonu olması beklenecektir (15). Diyetin çinko seviyesi, diyetteki protein ile korelasyon göstermektedir (14, 18). Diyetteki proteinin kısıtlanması da, çinko düşüklüğüne katkıda bulunan bir faktör olabilir (15). Protein alınmasının, 20 - 30 g/gün olarak kısıtlandığı üremik hastalarda, plazma çinko seviyelerinin bariz olarak azaldığı bildirilmiştir (11). Protein kısıtlanması yapılmayan üremik hastalarda ise serum çinko seviyelerindeki düşüklüğün istatistikî olarak önemli olmadığı gösterilmiştir (17). Kronik böbrek yetmezliğinin stressi serum çinko seviyesini etkileyebilir (2). Asidozis sebebi ile çinkonun hücre içine girmesi sonucunda bu eser elementin kan seviyesi azalabilir. Zileli ve arkadaşları, üremik hastalarda plazma çinkosu azalırken, eritrosit çinkosunda artma olduğunu bildirmişler ve bu azalmadan hücre içine geçişi sorumlu tutmuşlardır (24).

Hemodiyaliz uygulanan üremik hastaların serum çinko seviyelerinin, istatistikî önemi olmakla beraber, sağlıklı kontrollerdekilerden daha düşük, fakat diyaliz uygulanmayan üremik hastalardaki seviyelerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda, diyetin protein yönünden daha zengin olması sonucu çinko alınmasının artmış olması, bu hastalardaki serum çinko artışından sorumlu olabilir. Mansouri ve arkadaşları, diyaliz uygulanan üremik hastalarda plazma çinko seviyelerinin, diyaliz uygulanmayan üremik hastalardakinden daha yüksek olduğunu, diyalizdeki hastalar ve normal kimseler arasındaki önemli bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (11). Rose ve arkadaşları, diyaliz uygulanan üremik hastalarda serum çinko seviyelerinin, diyaliz uygulanmayan üremik hastalardakinden daha yüksek olduğunu ve diyaliz sırasında daha fazla bir artış olduğunu göstermişler ve çinkodaki artıştan koillerin sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir (17). Blomfield ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlar ve çinko artışından, koilleri bağlamada kullanılan çinko sıvıların sorumlu olduğunu düşünerek başka materyallerin kullanılmasını tavsiye etmişlerdir (3).

İnsanda bakır düşüklüğü ile beraber olan iki durum, her ikisine de artmış üriner bakır itrahının eşlik ettiği nefrozis ve Wilson hastalığıdır. Diyetle protein alınmasının düşük olduğu kistik fibrozis ve kwashiorkorda da bakır düşüklüğü olmaktadır (16). Nefrotik sendromda idrarla bakır atılımının arttığı ve serum bakırının azaldığı gösterilmiştir (5). İdrarla bakır atılımının, proteinüri ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (13). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, diyetle alınan proteinin kısıtlı olması ve idrarla protein kaybının artmış olması hipokupremiye yol açan faktörler olabilir.

Hemodiyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarımızda serum bakır seviyelerinin, hemodiyaliz uygulanmayanlara göre önemli derecede yükselmiş olduğunu bulduk. Normal kişilerle karşılaştırıldığında, hemodiyaliz uygulananlardaki serum bakır seviyesi yükselmesi sadece kadınlarda istatistik olarak önemli bulunmuştur. Hemodiyaliz sırasında çinko ve bakır sellofan membranın her iki yanında dengeye gelmez, fakat plazma ve eritrositlerin bu metallerle afinitesi nedeniyle kana geçerler (3-4). Galvanize borulardan ve suya eklenen tuzdaki kontaminantlardan diyalizat içine geçebilecek olan eser elementlerin membran üzerinde toplanarak, daha sonra muhtemelen kan proteinleri tarafından hastaya taşınabileceği öne sürülmüştür (7,11).

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda serum çinko ve bakır seviyelerinin yükselmiş bulunması, bu hastaların nisbeten daha serbest ve proteinden daha zengin bir diyet almaları sonucunda beslenme durumlarının düzelmiş olmasına bağlanabilir. Bunun yanısıra, bir tek diyaliz seansının başı ve sonunda bu eser elementlerin serum seviyeleri arasında önemli farklılık oluşu, serum çinko ve bakır artmasında diyaliz işleminin kendisinin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

TABLO 1 : SERUM ÇİNKO VE BAKIR SEVİYELERİ (µg/100 ml.)

Kronik Böbrek Yetersizliği																
Normaller		Hemodiyaliz Yapılmayan		Hemodiyaliz Başlangıcı		Hemodiyaliz Bitişi										
No	Ortalama	S.D.	Sınır	No	Ortalama	S.D.	Sınır	Ortalama	S.D.	Fark						
Serum Çinko																
Erkekler	11	101	4.68	78-131	5	82.4	14.35	51-122	12	91.83	6.49	55-120	123.58	9.36	81-193	24.83
Kadınlar	12	106.5	7.26	83-175	5	80	4.06	71-78	12	86.5	6.10	58-116	95.42	7.36	58-136	8.92
Serum Bakır																
Erkekler	11	104.09	7.29	68-136	5	64	3.99	58-92	14	104.21	7.89	71-179	129.07	8.81	90-200	24.85
Kadınlar	12	91.92	3.58	68-116	5	81.4	10.81	58-116	14	117.79	7.11	68-165	128.21	5.74	107-165	11.24



**KAYNAKLAR**

- (1) Alfrey, A.C., Legendre, G.R., and Kaehny, W.D.: The dialysis encephalopathy syndrome - possible aluminum intoxication. *N Engl J. Med.* 294 : 184, 1976.
- (2) Atkin, Thor, E., Goddard, B.W., O'Nion, J. Stephen, R.L., and Kolff, W.J.: Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *Am J. Clin Nutr* 31 : 1948, 1978.
- (3) Blomfield, J., Mcpherson, J., and George, C.D.P.: Active uptake of copper and zinc during haemodialysis. *Br Med. J.* 2 : 141, 1969.
- (4) Blomfield, J., Dixon, S.R., and McCredie, S.A.: Potential hepatotoxicity of copper in recurrent hemodialysis. *Arch Intern Med* 128 : 555, 1971.
- (5) Gartwright, G.E., Gubler, C.J., and Wintrobe, N.M.: Studies on copper metabolism: XI Copper and Iron Metabolism in the Nephrotic Syndrome. *J. Clin Invest* 33 : 685, 1954.
- (6) Casey, C.E., Moser, M.C., Hambidge, K.M., and Lum, G.M.: zinc, copper, and vitamin A in pediatric dialysis. *J. Pediatr* 98 : 434, 1981.
- (7) Gallery, E.D., Blomfield, J. Dixon, S.R.: Acute zinc toxicity in haemodialysis. *Br Med. J.* 4 : 331, 1972.
- (8) Halsted, J.A., and Smith, J.C.: Plasma - zinc in health and disease. *Lancet* 1 : 322, 1970.
- (9) Lyle, W.H., Payton, J.E., Hui, M.: Haemodialysis and copper fever. *Lancet* 1 : 1324, 1976.
- (10) Maher, J.F., Schreiner, G.E.: Hazards and complications of dialysis. *N Engl. J. Med.* 273 : 370, 1965.
- (11) Mansouri, K., Halsted, J.A., and Gambos, E.A.: Zinc, copper, magnesium calcium in dialyzed uremic patients. *Arch Intern Med.* 125 : 88, 1970.
- (12) McCance, R.A., and Widdowson, E.M.: Absorption and excretion of zinc. *Biochem J.* 36 : 692, 1942.
- (13) Munch - Petersen, S.: On the copper content in urine in proteinuria. *Scand Clin Lab Invest* 2 : 337, 1950.
- (14) Osis, D., Kramer, L., Wiatrowski, E., and Spencer, H.: Dietary zinc intake in man. *Amer J. Clin Nutr* 25 : 582, 1972.
- (15) Prasad, A.S.: Trace elements and iron in human metabolism. Chichester, New York, Brisbane, London : John Wiley and Sons, 1978, pp : 315 - 316.

- (16) Prasad, A.S. : Trace elements and iron in human metabolism. Chichester, New York, Brisbane, London : John Wiley and Sons, 1978, p : 36.
- (17) Rose, G.A. : Willden, E.G. : Whole blood, red cell, and plasma total and ultrafiltrable zinc levels in normal subject and patients with chronic renal failure with and without haemodialysis. Br J. Urol 44 : 281, 1972.
- (18) Schlage, G., and Worberg, B. : Zinc in diet of healthy preschool and school children. Acta Peidatr Scand 61 : 421, 1972.
- (19) Sinha, S.N., Gabrieli, E.R. : Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions. Amer J. Clin Path 54 : 570, 1970.
- (20) Sumbüloğlu, K. : Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Ankara : Naşit Yayınları, 1978, s : 121-124.
- (21) Sumbüloğlu, K. : Sağlık bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. Ankara : Natiş Yayınları, 1978, s : 187-197.
- (22) Weissman, No., Pileggi, V.J. : Determination of zinc in serum. In : Henry, R.J., Cannon, D.O., Winkelman, J.W. (eds.) Clinical Chemistry Principles and Technics (2 nd ed.) Hagerstown, Maryland, New York, Evanston, San Francisco, London : Medical Department Harper Row, Publishers, 1974, pp : 704-707.
- (23) Weissman, N., Pileggi, V.J. : Determination of copper in serum. In : Henry, R.J., Cannon, D.C., Winkelman, J.J.W. (eds.) Clinical Chemistry Principles and Technics (2 nd ed.) Hagerstown, Maryland, New York, Evanston, San Francisco, London : Medical Department Harper Row, Publishers, 1974, pp : 695-703.
- (24) Zileli, M.S., Usman, A., Telator, F. : Normal Şahıslarda ve Kronik renal yetersizliği olanlarda plazma ve eritrosit magnesium, çinko, bakır, kalsiyum ve potasyum seviyeleri. İst Tıp Fak. Mecm. 39 : 191, 1976.